Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

# Pharmakologische Untersuchungen zweier komplexer Verbindungen des Coffeins bzw. des Pyramidons

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung der Würde eines
Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Fritz Friedli
Schüpfen

Buchdruckerei W. Friedli, Aarbergergasse 42, Bern
1941

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi

# Pharmakologische Untersuchungen zweier komplexer Verbindungen des Coffeins bzw. des Pyramidons

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung der Würde eines
Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Fritz Friedli
Schüpfen

Buchdruckerei W. Friedli, Aarbergergasse 42, Bern
1941

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Bürgi von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 7. Mai 1941

Der Dekan der medizinischen Fakultät:

sig. Prof. Dr. Bluntschli

Die beiden Verbindungen, die mir von Herrn Prof. *Bürgi* zur Untersuchung übergeben wurden, sind chemische Verbindungen komplexer Natur, deren chemische Konstitution aus patent-rechtlichen Gründen noch nicht bekanntgegeben werden darf. Die beiden Verbindungen sollten mit einem von Dr. Bütikofer auf dem pharmakologischen Institut Bern untersuchten Guajacolderivat zusammen eine expectorierend wirkende Arznei bilden. Die mir zur Untersuchung übergebenen Substanzen, die in den Protokollen als PCB und CCR bezeichnet werden, stellen eine komplexe Pyramidonverbindung und eine komplexe Coffeinverbindung dar.

Die Untersuchungen des Präparates CCR wurden durchgeführt am isolierten Herzen, am isolierten Darm und am Gesamttier, bei welchem der Blutdruck und die Atmung gemessen wurden.

Das Präparat PCB wurde am Gesamttier untersucht, und zwar die Temperaturveränderungen am normalen, wie auch am durch Coliinfektion hyperthermisch gemachten Tier. An diese Untersuchungen schlossen wir noch ein paar Versuche an, die die Verhältnisse während der Narkose mit Urethan klarlegen sollten.

Die Resultate meiner Untersuchungen lasse ich in Form der Versuchsprotokolle folgen:

## Untersuchungen des Präparates CCR

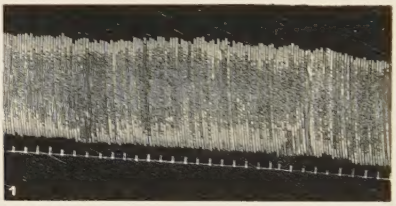
### 1. Untersuchungen der Wirkung von CCR auf das isolierte Froschherz

*Versuchsanordnung*

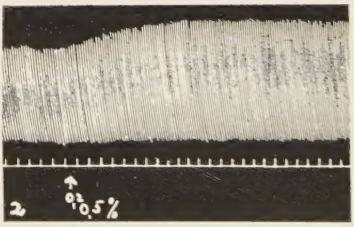
Zu dem in Frosch-Ringerlösung aufgehängten Froschherzen wurden verschieden grosse Dosen von 0,5 %iger, 1 %iger und 5 %iger wässeriger Lösung von CCR gegeben. Bevor eine neue Dosis gegeben wurde, Auswaschung des Gefässes und Neuauffüllung mit Ringerlösung. Registrierung der Herzaktion am Kymographion.

a) *Wirkung der 0,5 %igen Lösung von CCR*

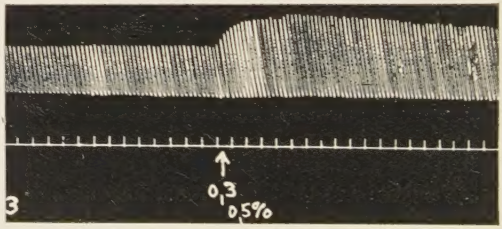
| Dosis | Wirkung |
|---|---|
| 0,1 ccm | geringe Reizwirkung |
| 0,2 ccm | deutliche Reizwirkung<br>Kontraktionen ausgiebiger |
| 0,3 ccm | Reizwirkung |
| 0,4 ccm | Reizwirkung |
| 0,5 ccm | Reizwirkung |




0,1 ccm der 0,5 prozentigen Lösung



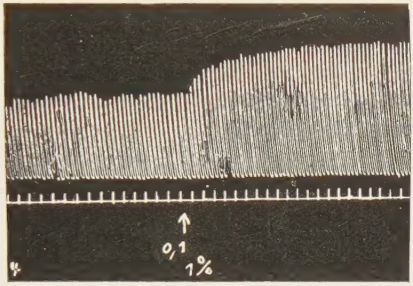

0,2 ccm der 0,5 prozentigen Lösung



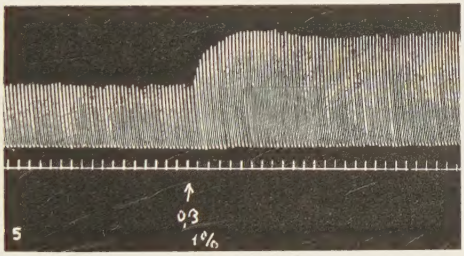

0,3 ccm der 0,5 prozentigen Lösung

b) *Wirkung der 1 %igen Lösung von CCR auf das isolierte Froschherz*

| Dosis | Wirkung |
|---|---|
| 0,1 ccm | fördernde Wirkung. Kontraktionen ausgiebiger |
| 0,2 ccm | fördernde Wirkung. Kontraktionen ausgiebiger |
| 0,3 ccm | fördernde Wirkung. Kontraktionen ausgiebiger |



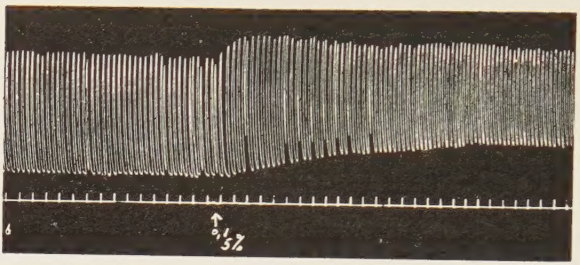

0,1 ccm der 1 prozentigen Lösung



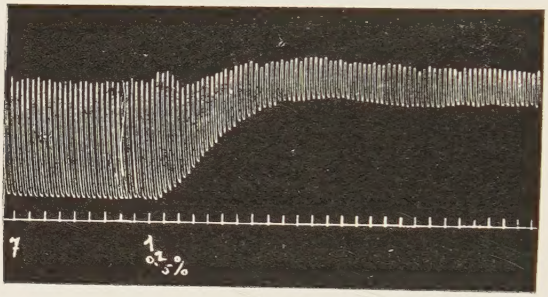

0,3 ccm der 1 prozentigen Lösung

c) *Wirkung der 5 %igen Lösung von CCR auf das isolierte Froschherz*

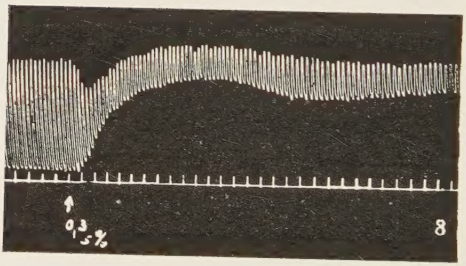
| Dosis | Wirkung |
|---|---|
| 0,1 ccm | geringe hemmende Wirkung<br>Kontraktionen werden etwas kleiner. |
| 0,2 ccm | deutliche hemmende Wirkung<br>Kontraktionen werden viel kleiner. |
| 0,3 ccm | hemmende Wirkung. |




0,1 ccm der 5 prozentigen Lösung




0,2 ccm der 5 prozentigen Lösung




0,3 ccm der 5 prozentigen Lösung

*Resultat:* Die verwendeten Dosen der 0,5 und 1 %igen Lösung des Präparates CCR wirken fördernd auf die Aktion des Froschherzens. Die Kontraktionen werden kräftiger. Die Dosen der 5 %igen Lösung hemmen die Herzaktion.

## 2. Untersuchungen der Wirkung von CCR am isolierten Darm

Versuchsobjekt: isolierter Kaninchendarm.

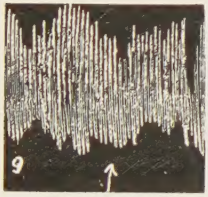
Versuchsanordnung:

Ein isoliertes Kaninchendarmstück wird in Kaninchen-Ringerlösung aufgehängt. Es ist durch einen Hebel mit dem Kymographion verbunden, so dass die peristaltischen Wellen auf demselben registriert werden. Nun setzt man verschiedene Dosen des Präparates CCR der Ringerlösung bei.

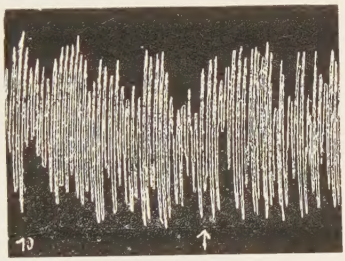
Nach jedem Versuch wird das Gefäss ausgewaschen und neu mit Ringerlösung gefüllt.

### *1. Versuchsreihe*

Zusatz verschiedener Dosen einer 0,5 % Lösung des Präparates CCR.

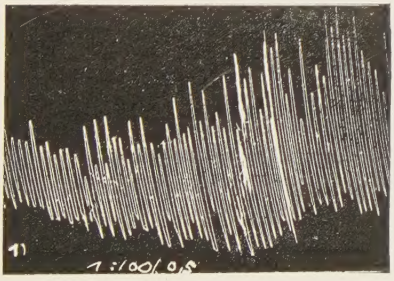


1 : 1000 einer 0,5 prozentigen Lösung

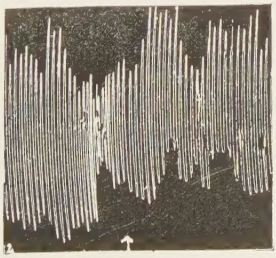


8 : 1000 einer 0,5 prozentigen Lösung

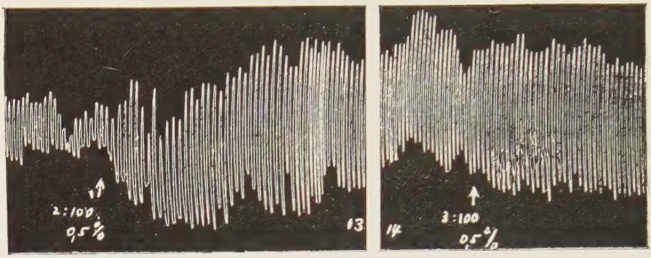
Bei Konzentrationen 1 : 1000, 4 : 1000, 8 : 1000 kann keine Beeinflussung der Peristaltik festgestellt werden. Vergleiche Kurven 1 und 2. Der Pfeil zeigt jeweilen die Zugabe des Präparates an.



1 : 100 einer 0,5 prozentigen Lösung

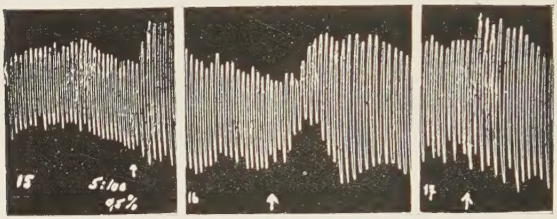


1,5 : 100 einer 0,5 prozentigen Lösung

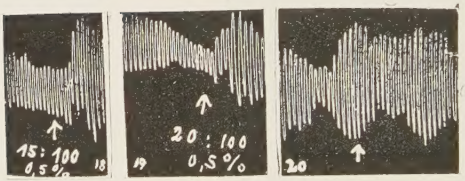



2 : 100 einer 0,5 prozentigen Lösung  3 : 100 einer 0,5 prozent. Lösung

Bei einer Konzentration von 1 : 100 wird eine deutlich erregende Wirkung registriert. Die peristaltischen Wellen werden kräftiger. Diese Wirkung hält bei steigenden Dosen bis 20 : 100 an. (Vergl. Kurven.)



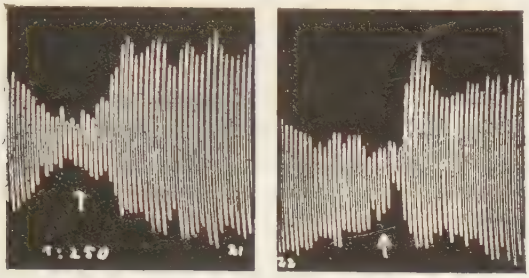

5 : 100  7 : 100  10 : 100
einer 0,5 prozentigen Lösung




15 : 100  20 : 100  20 : 100
einer 0,5 prozentigen Lösung

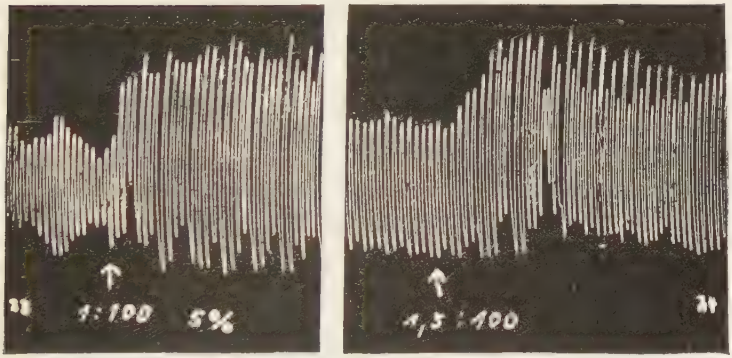
*2. Versuchsreihe*

Zusatz verschiedener Dosen einer 5 % Lösung des Präparates CCR.

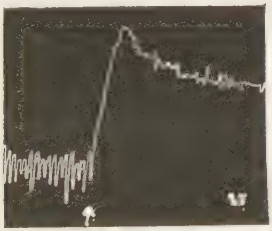


1 : 250 2 : 250

einer 5 prozentigen Lösung




1 : 100



3 : 100 einer 5 prozentigen Lösung

Bei steigenden Konzentrationen von 1 : 1000 bis 1,5 : 100 kann eine deutlich erregende Wirkung auf die Darmperistaltik festgestellt werden. Bei einer Konzentration von 3 : 100 tritt Lähmung der Peristaltik ein (Krampf).

## 3. Versuche über die Beeinflussung der Atmung durch das Präparat CCR

*Atmung*

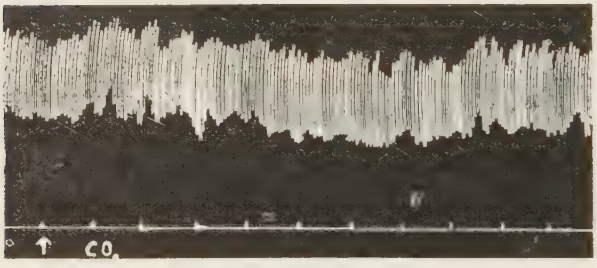
Versuchstier: Kaninchen.

Versuchsanordnung:

Die Trachea eines Kaninchens wird mit dem Spirometer verbunden und so das Atemvolumen und die Atemfrequenz bei Einatmung gewöhnlicher Zimmerluft gemessen. Dann wird die Messung nach Beimischung von 5 % $CO_2$ zur Einatmungsluft vorgenommen. Nach i. v. Injection von verschiedenen Dosen des Präparates CCR wiederholte ich die Messung von Atemvolumen und Frequenz bei Zimmerluftatmung und bei Einatmen eines Gemisches von Zimmerluft mit 5 % $CO_2$.

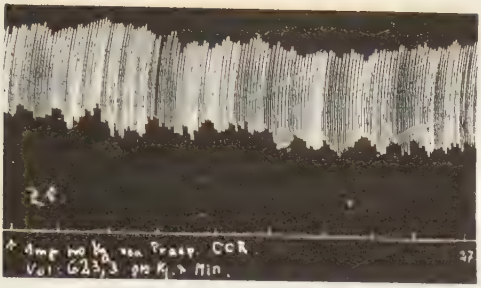
*1. Versuch:*

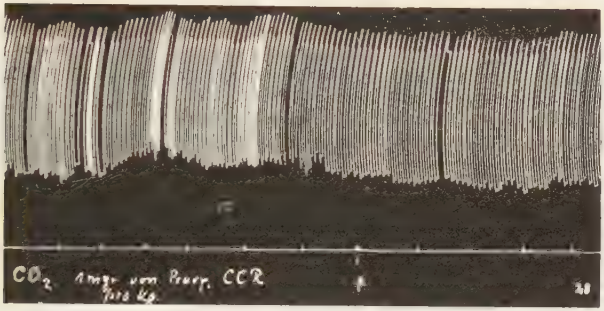
| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 467,6 ccm | 160 |
| 5 % $CO_2$ | 467,6 ccm | 160 |




Nach Injection von 1 mgr CCR pro kg Körpergewicht:

| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 623,3 ccm | 200 |
| 5 % $CO_2$ | 571,4 ccm | 110 |

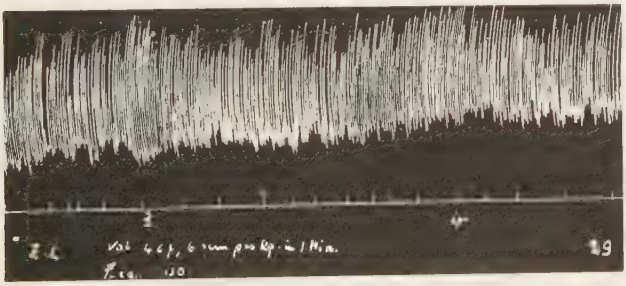


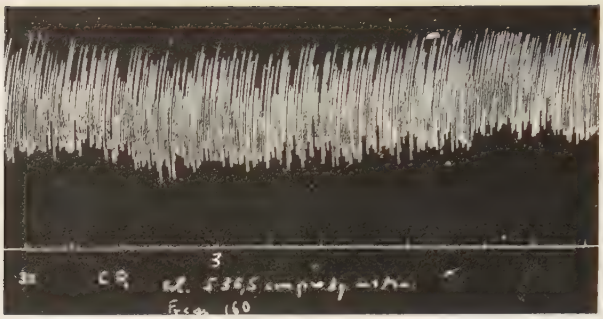



Nach der Injection von 1 mgr pro kg Körpergewicht zeigt sich eine Zunahme des Atemvolumens um 155,7 cc pro kg und Minute, bei Zimmerluftatmung, um 103,8 ccm pro kg und Minute, bei Zusatz von 5 % $CO_2$ zur Atemluft. Eine Zunahme der Frequenz wird nur bei Zimmerluftatmung beobachtet.

*2. Versuch:*

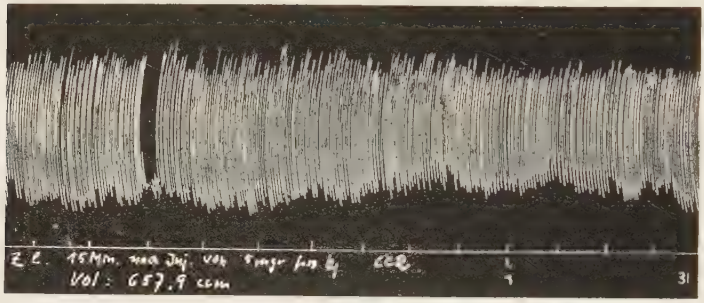
| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 467,6 ccm | 170 |
| 5 % $CO_2$ | 536,5 ccm | 160 |





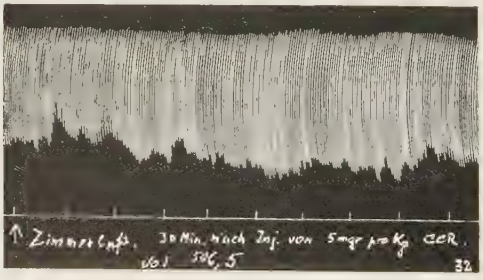
15 Minuten nach Injection von 5 mgr CCR pro kg Körpergewicht:

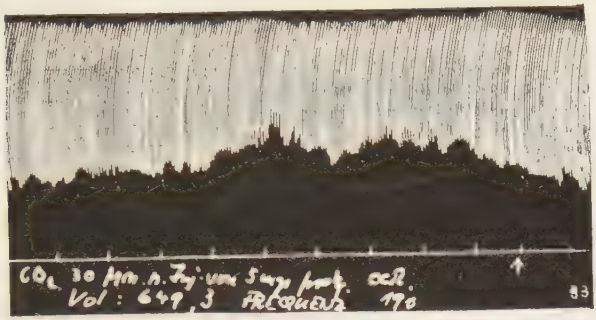
| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 657,9 ccm | 170 |



30 Minuten nach der Injection:

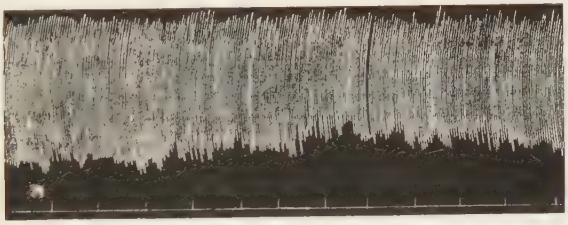
| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 506,4 ccm | 210 |
| 5 % $CO_2$ | 649,3 ccm | 190 |





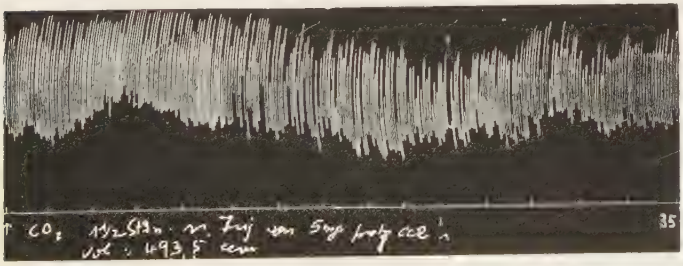
60 Minuten nach der Injection:

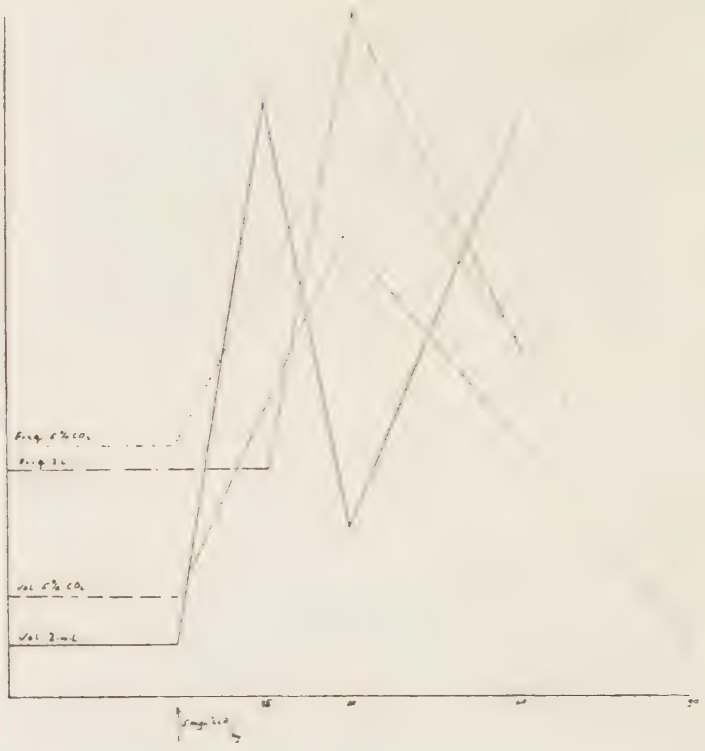
| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 649,3 ccm | 180 |



90 Minuten nach der Injection:

| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| 5 % $CO_2$ | 493,5 ccm | 160 |





Die Kurven veranschaulichen den Anstieg sowohl des Atemvolumens, wie auch der Atemfrequenz nach Verabreichung des Präparates. Das Maximum wird schon 15 Minuten nach der Injection erreicht. Die Wirkung hält bis über 1 Stunde an.

*3. Versuch:*

| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 411,2 ccm | 200 |
| 5 % $CO_2$ | 410,8 ccm | 160 |

Nach Injection von 20 mgr Morph.:

| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 313,8 ccm | 100 |
| 5 % $CO_2$ | 194,5 ccm | 50 |

15 Minuten nach Injection von 5 mgr CCR pro kg Körpergewicht:

| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 357,1 ccm | 120 |
| 5 % $CO_2$ | 194,5 ccm | 60 |

30 Minuten nach der Injection:

| | Atemvolumen pro kg und Minute | Atemfrequenz |
|---|---|---|
| Zimmerluft | 422,7 ccm | 120 |
| 5 % $CO_2$ | 194,5 ccm | 60 |

Die Darstellung zeigt, wie sich die Atmung nach Injection von 20 mgr Mo. durch CCR bei Zimmerluftatmung wieder erholt und nach 30 Minuten sogar den anfänglichen Wert übersteigt. Bei Zimmerluft $CO_2$ Gemisch bleibt die Atmung auf dem durch Mo. erzeugten Tiefpunkt.

## 4. Einfluss auf den Blutdruck des Kaninchens

*Versuchsanordnung*

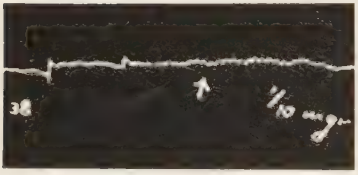
In die Arteria carotis communis wurde eine Kanüle eingeführt, die mit einem Hebel in Verbindung stand, der den Blutdruck auf einem Kymographion registrierte.

Dann wurden verschiedene Dosen der 0,5 %igen, 1 %igen und 5 %igen wässerigen Lösung von CCR intravenös injiziert.

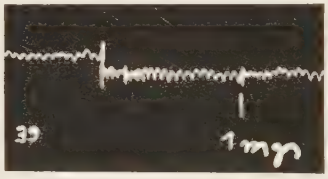
*Kaninchen 1.* Gewicht: 3,300 kg.

Dem Tier wurden verschieden grosse Dosen der *0,5 %igen* Lösung von CCR intravenös gegeben.

| Dosis pro kg Gewicht | Wirkung |
|---|---|
| 0,0001 gr | keine Wirkung |
| 0,0001 gr | keine Wirkung |
| 0,0002 gr | keine Wirkung |
| 0,0004 gr | keine Wirkung |
| 0,0008 gr | keine Wirkung |
| 0,001 gr | keine Wirkung |
| 0,0015 gr | keine Wirkung |



0,0001 gr der 0,5 prozentigen Lösung



0,001 gr der 5 prozentigen Lösung

*Kaninchen 2.* Gewicht: 3,135 kg.

Dem Tier wurden nacheinander verschieden grosse Dosen der 0,5 %igen, 1 %igen und 5 %igen Lösung von CCR intravenös gegeben.

| Dosis pro kg Gewicht | | Wirkung |
|---|---|---|
| 0,0001 gr | 0,5 % | keine Wirkung |
| 0,0002 gr | 0,5 % | keine Wirkung |
| 0,0004 gr | 0,5 % | keine Wirkung |
| 0,001 gr | 0,5 % | keine Wirkung |
| 0,005 gr | 1 % | keine Wirkung |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0,05 | gr | 5 % | starke Blutdrucksenkung. Das Tier hat heftige Krämpfe, dann erholt es sich wieder. |
| 0,05 | gr | 5 % | starke Blutdrucksenkung. Krämpfe |
| 0.075 | gr | 5 % | starke Blutdrucksenkung. Krämpfe |

0,05 g der 5 prozentigen Lösung

*Resultat:* Die verwendeten Dosen der 0,5 %igen und 1 %igen Lösungen hatten keinen Einfluss auf den Blutdruck. Mit der 5 %igen Lösung ist eine starke Blutdrucksenkung erzielt worden. Dabei traten Krämpfe auf.

## Untersuchungen des Präparates PCB

*Das Präparat PCB,* dessen Untersuchungen ich hier anschliessen möchte wurde untersucht mit Bezug auf seine Wirkung auf die Temperatur und die Narkose.

Es handelt sich um ein wasserlösliches Pyramidondoppelsalz. Es wurde die Wirkung des Präparates auf die Normaltemperatur, und auf die durch Coliinjektion pathologisch erhöhte Temperatur von Kaninchen untersucht.

## 1. Einfluss auf die Temperatur des normalen Tieres

*Versuchsanordnung*

Nach Temperaturmessung wurden den Kaninchen verschieden grosse Dosen des Präparates mit der Magensonde eingegeben, und darauf durch eine Serie von Temperaturkontrollen die Wirkung des Präparates festgestellt.

*Kaninchen 1.* Gewicht: 2,660 kg.

Das Tier bekam 0,05 gr PCB pro kg Gewicht. Total 0,133 gr. Temperaturmessungen zunächst alle 30 Minuten, später stündlich.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 0950 | 39,2 | Eingabe von 0,05 gr PCB pro kg. |
| 1020 | 38,8 | |
| 1050 | 38,8 | |
| 1120 | 38,9 | |
| 1150 | 39,0 | |
| 1250 | 39,1 | |
| 1350 | 39,4 | |
| 1450 | 39,2 | |

*Kaninchen 2.* Gewicht: 2,870 kg.

Das Tier bekam 0,1 gr PCB pro kg Gewicht. Total 0,287 gr. Temperaturkontrolle in Abständen von 30 Minuten.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 0945 | 39,4 | Eingabe von 0,1 gr PCB pro kg. |
| 1015 | 38,9 | |
| 1045 | 38,6 | |
| 1115 | 38,3 | |
| 1145 | 38,2 | |
| 1215 | 38,2 | |
| 1245 | 38,3 | |
| 1315 | 38,5 | |
| 1345 | 38,7 | |
| 1415 | 38,7 | |
| 1445 | 38,8 | |

*Kaninchen 3.* Gewicht: 3,370 kg.

Das Tier bekam 0,5 gr PCB pro kg Gewicht. Total 1,685 gr. Temperaturmessung in Abständen von 30 Minuten.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 1005 | 38,8 | Eingabe von 0,5 gr PCB pro kg. |
| 1035 | 38,3 | |
| 1105 | 38,0 | |
| 1135 | 37,9 | |
| 1205 | 38,0 | |
| 1235 | 38,0 | |
| 1305 | 38,1 | |
| 1335 | 38,1 | |
| 1405 | 38,2 | |
| 1435 | 38,3 | |
| 1505 | 38,2 | |

*Kaninchen 4.* Gewicht: 2,360 kg.

Das Tier bekam ebenfalls 0,5 gr PCB pro kg Gewicht. Total 1,18 gr. Temperaturkontrolle zunächst in Abständen von 30 Minuten, später stündlich.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 1030 | 39,7 | Eingabe von 0,5 gr PCB pro kg. |
| 1100 | 39,0 | |
| 1130 | 38,5 | |
| 1200 | 37,9 | |
| 1300 | 37,3 | |
| 1400 | 37,6 | |
| 1500 | 38,0 | |
| 1600 | 38,0 | |

*Kaninchen 5.* Gewicht: 3,200 kg.

Das Tier bekam 0,75 gr PCB pro kg Gewicht. Total 2,4 gr. Temperaturmessung wie bei Nr. 4.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 1010 | 39,8 | Eingabe von 0,75 gr PCB pro kg. |
| 1040 | 39,0 | |
| 1110 | 38,8 | |
| 1140 | 38,5 | |
| 1240 | 38,1 | |
| 1340 | 37,9 | |
| 1440 | 38,1 | |
| 1540 | 38,2 | |

*Kaninchen 6.* Gewicht: 3,720 kg.

Es wurde 1 gr PCB pro kg Gewicht gegeben. Total 3,72 gr. Temperaturmessungen in Abständen von 30 Minuten.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| 1025 | 39,3 | Eingabe von 1 gr PCB pro kg. |
| 1055 | 38,7 | Es treten Krämpfe auf. |
| 1125 | 38,5 | |
| 1155 | 38,4 | |

Das Tier ging kurz nach der letzten Temperaturmessung unter Krämpfen zugrunde.

## 2. Einfluss auf die durch Coliinjektion pathologisch erhöhte Temperatur

*Versuchsanordnung*

Nach Temperaturmessung subcutane Injektion von 10 ccm einer abgetöteten Colicultur. 16 Stunden nach der Injektion Temperaturmessung und Eingabe verschiedener Dosen des Präparates PCB mit der Magensonde. Darauf wieder Temperaturkontrolle.

*Kaninchen 1* . Gewicht: 2,380 kg.

Das Tier bekam 16 Stunden nach der Coliinjektion 0,01 gr PCB pro kg Gewicht.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| — | 39,5 | vor Coliinjektion |
| 0940 | 39,7 | 16 Stunden nach der Injektion. Eingabe von 0,01 gr PCB pro kg Gewicht. |
| 1010 | 39,7 | |
| 1040 | 39,8 | |
| 1110 | 39,8 | |

*Kaninchen 2.* Gewicht: 2,970 kg.

Ca. 16 Stunden nach der Coliinjektion Eingabe von 0,025 gr PCB pro kg Gewicht.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| — | 39,9 | vor Coliinjektion |
| 0915 | 40,7 | nach Coliinjektion. Eingabe von 0,025 gr PCB pro kg Gewicht. |
| 0945 | 41,3 | |
| 1015 | 40,8 | |
| 1045 | 40,4 | |
| 1115 | 40,3 | |
| 1145 | 40,3 | |
| 1215 | 40,4 | |
| 1315 | 40,6 | |
| 1415 | 40,8 | |

*Kaninchen 3.* Gewicht: 3,370 kg.

Das Tier bekam 16 Stunden nach der Coliinjektion 0,05 gr PCB pro kg Gewicht.

| Zeit | Temperatur | |
|---|---|---|
| — | 39,8 | vor Coliinjektion |
| 1020 | 40,3 | 16 Stunden nach Coliinjektion. Eingabe von 0,05 gr PCB pro kg. |
| 1050 | 40,8 | |
| 1120 | 39,9 | |
| 1150 | 39,7 | |
| 1220 | 39,7 | |

*Resultat:* Das Präparat PCB setzt die normale und die durch Coliinjektion pathologisch erhöhte Temperatur des Kaninchens deutlich herab. Die Wirkung dauert mehrere Stunden an.

## Die Beeinflussung der Narkose durch das Präparat PCB

Von den Versuchen führen wir einen an. den wir mit einer subnarkotischen Urethandosis ausgeführt haben.

*Kaninchen 1.* Gewicht: 2,400 kg.

Dem Tier wurden pro kg Gewicht 9 ccm einer 10%igen wässerigen Urethanlösung subcutan gespritzt. Dazu wurde pro kg Gewicht 1 gr PCB ebenfalls subcutan injiziert.

Nach ca. 40 Minuten befindet sich das Tier in tiefer Narkose.

*Kontrollversuch*

*Kaninchen 2.* Gewicht: 2.080 kg.

Dem Tier spritzte man ebenfalls pro kg Gewicht 9 ccm einer 10%igen Urethanlösung subcutan, dagegen nichts von Präparat PCB.

Bei diesem Tier trat keine Narkose ein.

Bei einer Kontrolle nach 4 Stunden war das Tier Nr. 1 immer noch in tiefer Narkose. Bei dem Tier Nr. 2 war keine Narkose eingetreten.

*Resultat:* Das Präparat PCB wirkt *narkoseverstärkend.*

## Zusammenfassung der Resultate

a) Die Untersuchungen des Präparates CCR ergaben zusammenfassend folgendes:

1. Am isolierten Herzen fand man nach Anwendung von kleinen Konzentrationen (0,1—0,2 cc einer 0,5 bzw. 1% Lösung) fördernde Wirkungen auf die Herztätigkeit. Die Hubhöhe nahm deutlich stark zu, während nach grösseren Dosen eine Verjüngung des Cardiogrammes beobachtet werden konnte, mit Anstieg der Fusspunkte.

2. Am isolierten Darm fand man nach kleinen Dosen fördernde Wirkung auf die Peristaltik, während grössere Mengen die Peristaltik zu hemmen pflegten; sie wirkten aber dennoch tonussteigernd auf den Darm.

3. Die Atmung wird nach Anwendung des Präparates verstärkt, und zwar sieht man sowohl eine Zunahme des Atemvolumens, wie auch der Atemfrequenz. Die mit Morphium gelähmte Atmung erholt sich nach Zugabe von 5 mgr CCR pro kg Körpergewicht und erreicht sogar den Ausgangspunkt.

4. In kleineren Dosen wird der Blutdruck nicht beeinflusst. Erst von 0,05 gr pro kg Körpergewicht an tritt eine Blutdrucksenkung ein. Grössere Dosen führen zu Krämpfen.

b) Untersuchungen über das Präparat PCB:

1. Die normale Temperatur eines Kaninchens nimmt nach Anwendung kleinerer Dosen ab, erholt sich aber bald, während nach Anwendung grösserer Dosen von 0,1 gr pro kg an die Temperatur dauernd während der Versuchszeit subnormal bleibt.

   Das Präparat vermag die durch Coliinjektion pathologisch erhöhte Temperatur herabzusetzen.

2. Das Präparat PCB verstärkt die Narkose nach Urethan.